

Remodeling i wsteczny remodeling lewego przedsionka u chorych z niewydolnością nerek

The remodeling and reverse remodeling of left atrium in patients with end-stage renal disease

Tomasz Zapolski¹, Jacek Furmaga², Andrzej Wysokiński¹, Anna Jaroszyńska¹, Andrzej Jaroszyński³

¹Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej oraz Leczenia Żywnościowego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

³Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

STRESZCZENIE

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią swoistą kontynuację przemian zapoczątkowanych przez zadziałanie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego prowadzących w konsekwencji do rozwoju miażdżycy, zawału i, wtórnie, niewydolności serca. Sekwencję tych procesów, powodującą w końcu śmierć organizmu, przedstawili po raz pierwszy w 1991 roku Dzau i Braunwald jako koncepcję letalnego łańcucha kardiologicznego. W procesie tym czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, takie jak podwyższone stężenie cholesterolu, palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, a także schyłkowa niewydolność nerek (ESRD), których wspólnym patogenetycznym mianownikiem jest stymulowanie stresu oksydacyjnego oraz dysfunkcja śródbłonna, inicjują kaskadę wydarzeń, włączając w to zaburzenia aktywności mediatorów naczyniowych, odpowiedzi zapalnej, a także niekorzystnej przebudowy serca i naczyń, czyli remodelingu, co prowadzi do uszkodzenia narządów docelowych. Nieliczne i niekompletne są natomiast badania nad możliwością zjawiska odwrotnego, które może wystąpić w konsekwencji ustąpienia czynnika sprawczego.

Powiększenie jamy jest kluczowym przejawem remodelingu lewego przedsionka (LA) u chorych na

ESRD. Biomarkerem tych zmian jest wskaźnik objętości LA (LAVI). Remodeling LA to zależna od czasu reakcja adaptacyjna miocytów służąca utrzymaniu dotychczasowej równowagi mimo działania niekorzystnych czynników stresujących. Powiększeniu jamy LA towarzyszy upośledzenie jego czynności hemodynamicznej.

Transplantacja nerek (RT) jest interwencją potencjalnie umożliwiającą odwrócenie, a przynajmniej zahamowanie niekorzystnych przemian zależnych od remodelingu serca. Jak wykazano w badaniach, po RT obserwuje się zmniejszenie zarówno parametrów planimetrycznych, jak i objętościowych LA. Parametry obrazujące hemodynamiczną czynność przedsionka, takie jak LA_{EF} , LA_{AE} oraz LA_{IE} , poprawiają się już w czasie krótkoterminowej obserwacji, natomiast LA_{PE} ulega obniżeniu. Inaczej jest w przypadku LA_{FS} — choć zdecydowanie się zwiększa po zakończeniu obserwacji, to swój wzrost zawdzięcza głównie stosunkowo powolnej poprawie w dłuższej perspektywie, podczas gdy w krótszym okresie po RT zmiany nie są jeszcze znamienne. Remodeling LA, będący przejawem przedsionkowej kardiomiopatii mocznicowej, jest przykładem kardiomiopatii złożonej z elementami kardiomiopatii rozstrzeniowej oraz infiltracyjnej, gdyż wczesne zmniejszenie wielkości LAVI po RT bardziej zależy od zmieniających się

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Tomasz Zapolski
Katedra i Klinika Kardiologii
Uniwersytet Medyczny
ul. Jaczewskiego 8, 20–950 Lublin
faks 81 747 56 20
e-mail: zapolia@wp.pl

warunków hemodynamicznych, natomiast przy czyn dalszej późnej redukcji wielkości LAVI należy upatrywać raczej w ustąpieniu związanej z mocznicą toksemii. Poprawa własności elastycznych aorty po RT jest procesem ciągłym i długotrwałym.

Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (5), 307–314

Słowa kluczowe: lewy przedsionek, remodeling, wskaźnik objętości lewego przedsionka, schyłkowa niewydolność nerek, transplantacja nerek

ABSTRACT

Cardiovascular diseases compose a kind of continuum initiated by cardiovascular risk factors in consequence leading to the development of atherosclerosis, infarct and secondary heart failure. This sequel effecting in death has been proposed in 1991 by Dzau and Braunwald as a concept of lethal cardiac chain. In this process cardiovascular risk factors, such as elevated cholesterol, hypertension, diabetes mellitus, cigarette smoking and end-stage renal disease (ESRD) are now known to promote oxidative stress and to cause endothelial dysfunction, initiating a cascade of events, including alterations in vasoactive mediators, inflammatory responses, and cardiac and vascular remodeling, that culminates in target-organ pathology. However, research concerning reverse process, which can be present due to disappearing of causative factors is not numerous and but rather incomplete.

Left atrium (AL) dilatation is a hallmark of LA structural remodeling in ESRD. Biomarker of these changes is left atrium volume index (LAVI). Left atrium

remodeling refers to a time-dependent adaptive regulation of cardiac myocytes in order to maintain homeostasis against external stressors. LA enlargement is accompanied by impairment of the LA hemodynamic performance.

Renal transplantation (RT) is a potentially allowing intervention reversal or at least the inhibition of adverse changes dependent to cardiac remodeling. Research has shown that observed after RT is to reduce the planimetric parameters and LA volume. Parameters showing LA hemodynamic activity as: LA_{EF} , LA_{AE} and LA_{IE} improving already during the short observation while LA_{PE} is reduced. LA_{FS} behaves differently because although much greater at the end of follow-up, its growth is largely due to the relatively slow improvement in the long for perspective, while a shorter period after RT changes are not yet significant. LA remodeling as an effect of atrial uremic cardiomyopathy is in fact an exemplum of complex cardiomyopathy with elements characteristic for congestive and infiltrative cardiomyopathy, because early LAVI reduction after RT mainly depends on changed hemodynamic conditions, whereas the main reason for further late decreasing of LAVI value is related rather to resolution of uremic toxemia. Improvement of LA structural and functional properties after RT is a continuous and prolonged process.

Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (5), 307–314

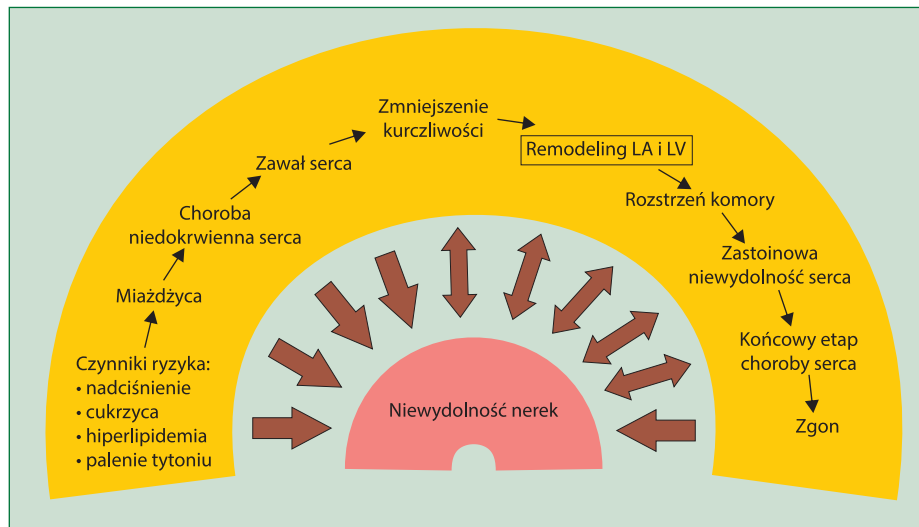
Key words: left atrium, remodelling, left atrium volume index, end-stage renal disease, kidney transplantation

REMODELING LEWEGO PRZEDSIONKA U CHORYCH Z NIEWYDOLNOŚCIĄ NEREK

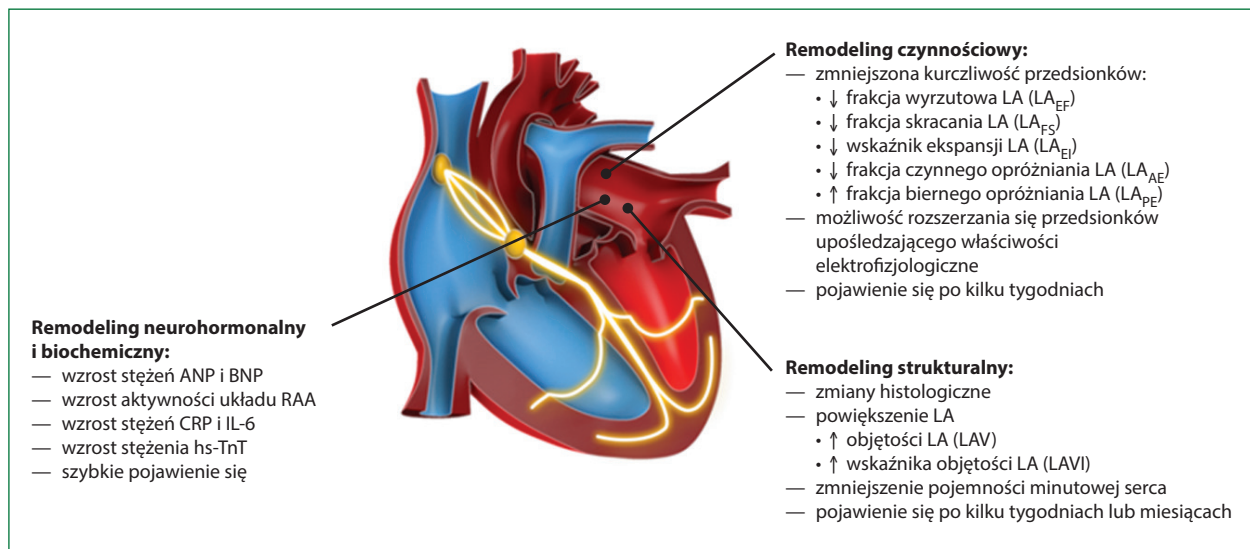
Termin „remodeling lewego przedsionka” (LA, *left atrium*) obejmuje zależne czasowo zmiany adaptacyjne miocytów przedsionka w odpowiedzi na zadziałanie czynnika zewnętrznego. Spośród czynników stymulujących remodeling najbardziej znane są: tachykardia powodująca zwiększoną częstość depolaryzacji oraz przeciążenie objętościowe, a w konsekwencji — ciśnieniowe, jak ma to miejsce w zespołach niewydolności serca czy nerek (ryc. 1). Odpowiedź na czynnik inicjujący remo-

deling może się pojawiać w różnym czasie, w zmiennym natężeniu oraz być odwracalna lub nie.

Makroskopowym przejawem remodelingu LA jest poszerzenie jego rozmiarów, co wyraża się zwiększoną objętością LA (LAV, *left atrium volume*) i wzrostem wartości wskaźnika LAV (LAVI, *left atrium volume index*). Procesowi temu towarzyszy zazwyczaj postępujące upośledzenie kurczliwości LA. Jednocześnie, w wyniku zmian histopatologicznych ściany LA, który jest jamą rozciągliwą i niskociśnieniową, staje się on sztywny i napięty [1]. Upośledzenie czynności LA jako pompy, a także zmniej-



Rycina 1. Niewydolność nerek w continuum sercowo-naczyniowym według Dzau i Braunwalda (opracowano na podstawie [2]); LA (left atrium) — lewa komora; LV (left ventricle) — lewa komora



Rycina 2. Remodeling lewego przedsionka u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek; ANP (A-type natriuretic peptide) — peptyd natriuretyczny typu A; BNP (B-type natriuretic peptide) — peptyd natriuretyczny typu B; RAA — renina-angiotensyna-aldosteron; CRP (C-reactive protein) — białko C-reaktywne; IL-6 — interleukina 6; hs-TnT (high-sensitive troponin T) — wysokoczuła troponina T; LA (left atrium) — lewy przedsionek; EF — ejection fraction; FS — fractional shortening; EI — index of expansion; AE — active emptying fraction; PE — passive emptying fraction; LAV (left atrium volume) — objętość lewego przedsionka; LAVI (left atrium volume index) — wskaźnik objętości lewego przedsionka

szenie jego funkcji rezerwuarowej, jest kompensowane poprzez nasilenie znaczenia czynności LA jako kanału biernie transportującego krew z żył płucnych do lewej komory (LV, left ventricle) (ryc. 2) [1].

WSKAŹNIK OBJĘTOŚCI LEWEGO PRZEDSIONKA A PARAMETRY ECHOKARDIOGRAFICZNE

Zmiany morfologiczne oraz czynnościowe, powstające w odpowiedzi na przeciążenie ciśnieniowe oraz objętościowe, łącznie ze zmianami powstającymi w konsekwen-

cji szkodliwego oddziaływania toksyn mocznicowych, określa się mianem kardiomiopatii mocznicowej.

Powiększenie LA jest nieodłącznym składnikiem kompleksu zmian echokardiograficznych obserwowanych u chorych z ESRD. W ostatnich latach echokardiograficzna ocena LA i jego związek z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego został ponownie doceniony. Jednak, w przeciwieństwie do poprzednio stosowanych wskaźników planimetrycznych, obecnie podkreślono znaczenie oceny wolumetrycznej, a wielkość LAV uznano

za jeden z kluczowych wykładników dysfunkcji rozkurczowej LV [3]. W ślad za tym w aktualnych standardach dotyczących populacji ogólnej, opracowanych przez *American College of Cardiology*, *American Heart Association* oraz *European Society of Cardiology*, pomiar LAV oraz LAVI uważa się za wnoszący klinicznie istotne informacje rokownicze i terapeutyczne [4].

Wielkość LAVI u chorych z ESRD jest także związana z czynnością LA, gdyż większe wartości LAVI korelują negatywnie z frakcją wyrzutową LA (LA_{EF} , *left atrium ejection fraction*), frakcją skracania LA (LA_{FS} , *left atrium fractional shortening*), frakcją czynnego opróżniania LA (LA_{AE} , *left atrium active emptying fraction*) oraz wskaźnikiem ekspansji LA (LA_{IE} , *left atrium index of expansion*) [5]. Jedynie wartość frakcji biernego opróżniania LA (LA_{PE} , *left atrium passive emptying fraction*) pozostaje na stałym poziomie niezależnie od wielkości LAVI. Takie „zachowanie się” parametrów czynnościowych LA z pozoru wydaje się nieco zaskakujące. Należałoby bowiem oczekiwać dodatkowej korelacji między LAVI a wymienionymi parametrami. Wielkość LAVI jest przecież markerem zaawansowania rozkurczowej niewydolności serca — stanu powszechnie spotykanego u chorych na ESRD. Jak wskazują badania, u chorych po zawale serca pogorszenie czynności rozkurczowej powoduje kompensacyjne zwiększenie parametrów kurczliwości LA, co służy utrzymaniu rzutu serca [6]. Jednak w przypadku chorych hemodializowanych niewątpliwemu pogorszeniu funkcji rozkurczowej i wzrostowi LAVI nie towarzyszy kompensacyjny wzrost wskaźników aktywnej czynności LA. Wynika to zapewne ze złożonej i wieloczynnikowej patofizjologii powiększenia LA w tej grupie chorych. Wydaje się, że pod uwagę należy brać co najmniej dwa dominujące mechanizmy prowadzące do powiększenia LA. Poza poszerzeniem LA, będącym konsekwencją dysfunkcji rozkurczowej, zwiększenie objętości LA jest też niewątpliwie rezultatem mocnicowej kardiomiopatii przedsionkowej. Zaś gorsza czynność hemodynamiczna LA to efekt *netto* zwiększonej kompensacyjnie kurczliwości w odpowiedzi na pojawienie się niewydolności rozkurczowej oraz zaburzenia czynności hemodynamicznej LA będącej skutkiem niekorzystnego oddziaływania toksyn mocnicowych, stymulujących rozwój wspomnianej przedsionkowej kardiomiopatii mocnicowej.

Dysfunkcję skurczową i rozkurczową LV u chorych na ESRD obserwuje się bardzo często. Łącznie z poszerzeniem wymiarów jam serca oraz z cechami przerostu LV (LVH, *left ventricle hypertrophy*) stanowi ona obraz kar-

diomiopatii mocnicowej. Powiększająca się rozstrzeń serca, a zwłaszcza LV, z kompensacyjnym jej przerostem trwa i rozwija się u chorych na ESRD nawet po włączeniu u nich terapii nerkozastępczej [7]. Chorzy hemodializowani charakteryzują się gorszą czynnością rozkurczową LV, co wyraża się między innymi wydłużeniem czasu deceleracji przepływu wczesnorozkurczowego przez zastawkę mitralną (E_{dect} , *deceleration time of early diastolic filling of left ventricle*), czasu rozkurczu izowolumetrycznego lewej komory (IVRT, *left ventricle isovolumic relaxation time*) oraz czasu deceleracji przepływu rozkurczowego przez żyły płucne (PVD_{dect} , *pulmonary vein diastolic flow deceleration time*), a także niższą niż w grupie kontrolnej wartością wskaźnika E/A [5]. W efekcie około 2/3 chorych na ESRD to osoby z zaburzoną czynnością rozkurczową LV, natomiast wśród osób z grupy kontrolnej zaburzenia rozkurczu dotyczą pojedynczych przypadków [5]. Jak się jednak wydaje, wskaźnika E/A nie można uznać za wiarygodny marker niewydolności rozkurczowej u chorych na ESRD, co wynika z licznych doniesień. Wskazują na to między innymi Shutov i wsp. [8], podważając wartość wskaźnika E/A ze względu na jego zależność od stopnia nasilenia niedokrwistości, a więc stanu klinicznego powszechnego u chorych na ESRD. Autorzy ci zalecają jednocześnie posługiwanie się innymi klasycznymi wskaźnikami, takimi jak E_{dect} czy IVRT. Także wiele innych mechanizmów patofizjologicznych, poza obecnością przetoki czy niedokrwistości, może modyfikować przepływ mitralny i mierzone z jego pomocą parametry. Parametry doplerowskie uzyskiwane z przepływu mitralnego są bowiem niesłychanie zależne i wrażliwe na obciążenie wstępne. Bezpośrednich dowodów na to dostarczają badania chorych hemodializowanych [9]. Nagłe ograniczenie ilości płynu w czasie hemodializy i związane z tym zmniejszenie obciążenia wstępnego spowodowało w krótkim czasie zmianę wskaźnika E/A z 1,0 na 0,8. Uzyskane odwodnienie chorych pozostawało przy tym w granicach limitu fizjologicznego, gdyż nie spowodowało ani tachykardii, ani spadku ciśnienia tętniczego — kolejnych czynników, które potencjalnie modyfikują przepływ mitralny. Co interesujące, przedstawione w tej pracy zmiany wskaźnika E/A są niemal identyczne z uzyskanymi w czasie badań u chorych po transplantacji nerek (RT, *renal transplantation*) [5]. Niewykluczone zatem, że takie same zmiany tego parametru u chorych po RT mogą stanowić objaw powolnego, lecz istotnego zmniejszenia obciążenia wstępnego zależnego od poprawy warunków hemodynamicznych.

We wspomnianych badaniach [9] wykazano także, że alternatywnym do podlegającego tak wielu czynnikom wskaźnika E/A w ocenie dysfunkcji rozkurczowej LV może być LAVI. Na wielkość i objętość jamy LA wpływa bowiem wiele oddziałujących wzajemnie czynników, które jednocześnie wpływają na napełnianie LV. Wiadomo, że zarówno wzrost obciążenia wstępnego, jak i zmniejszenie podatności LV powoduje wzrost ciśnienia w LA i zwiększenie jego objętości [10]. Zatem, kiedy pojawiają się takie warunki, z pozoru normalne doplerowskie spektrum przepływu może być odzwierciedleniem pseudonormalizacji, gdyż obecna jest dysfunkcja rozkurczowa. Mimo że tradycyjna ocena doplerowska prędkości przepływu przez zastawkę mitralną umożliwia chwilowe, ale zarazem niepewne oszacowanie czynności rozkurczowej LV, to jednak uważa się, że LAVI oceniany na podstawie przekłatkowego dwuwymiarowego badania echokardiograficznego ma większą siłę diagnostyczną oraz jest bardziej stabilnym markerem przewlekłej niewydolności rozkurczowej [11, 12]. Zatem LAVI jest stosunkowo niezależnym od zmian obciążenia wstępnego markerem dysfunkcji rozkurczowej LV, co potwierdzają także inne, w niewielkim stopniu zależne od doraźnych warunków hemodynamicznych wskaźniki uzyskiwane techniką doplera tkankowego. Jednoczesna ocena LAVI i doplerowskiego spektrum przepływu mitralnego pozwala więc na odróżnienie przepływu nieprawidłowego od pseudonormalnego. Takie podejście może być szczególnie przydatne do oceny zaburzeń relaksacji i podatności w stanach krążenia hiperwolemicznego jakim cechują się pacjenci hemodializowani [9].

Dysfunkcja rozkurczowa, a co za tym idzie — wielkość LAVI u chorych na ESRD może się częściowo wiązać z bardziej nasilonym LVH, a także, niewątpliwie, z upośledzonymi własnościami elastycznymi aorty. Ponieważ LA oddziałuje bezpośrednio z ciśnieniami napełniania LV poprzez otwartą zastawkę mitralną w czasie rozkurczu LV, to na jego wielkość wpływają te same czynniki, które determinują ciśnienia napełniania LV. Zaburzenie czynności rozkurczowej LV jest stanem często spotykanym u chorych na ESRD. Jednym z najistotniejszych czynników wpływających na czynność LV niezależnie od ciśnienia tętniczego jest sztywność aorty [13]. Miałbyśmy uważać się za kombinację dwóch niezależnych patologii — blaszek miażdżycowych (ang. *atherosis*) oraz stwardnienia ściany naczynia (ang. *sclerosis*). Właśnie ta druga komponenta zależy od pogorszenia elastycznych własności aorty i jest określana mianem sztywności aorty. Sztywność

aorty, wpływając na funkcję przewodzącą tego naczynia, poprzez podwyższenie ciśnienia powoduje zwiększenie obciążenia następczego LV. Sprzyja to przerostowi LVH oraz zmienia jej czynność rozkurczową, a później także skurczową i w efekcie powoduje powiększenie LA, czego wyrazem jest wzrost LAVI. Można spekulować na temat mechanizmów łączących sztywność aorty z zaburzeniem czynności LV. Bez wątpienia, kluczowe miejsce w interpretacji tych związków ma fakt, że zwiększenie sztywności aorty jako czynnik bezpośrednio wpływający na obciążenie następcze LV jest istotnie powiązane ze wskaźnikami jej masy [13]. Zatem upośledzenie elastycznych własności aorty, powodując wzrost ciśnienia i jednocześnie jego nieprawidłową charakterystykę, co manifestuje się zwiększeniem ciśnienia tętna, przekłada się na wzrost obciążenia następczego stymulującego LVH.

PARAMETRY PLANIMETRYCZNE I OBJĘTOŚCIOWE LA U CHORYCH PODDANYCH PRZESZCZEPNIENIU NEREK

Powiększenie LA oraz LV wraz z zaburzeniem ich czynności hemodynamicznej jest nieodłącznym składnikiem kompleksu zmian echokardiograficznych związanych z przeciążeniem objętościowym i ciśnieniowym obserwowanym u chorych na ESRD. Natomiast RT jest interwencją potencjalnie umożliwiającą odwrócenie, a przynajmniej zahamowanie niekorzystnych przemian zależnych od remodelingu serca.

Jak wykazano w badaniach, po RT obserwuje się zmniejszenie parametrów zarówno planimetrycznych, jak i objętościowych LA [5]. Na uwagę zasługuje fakt, że zmiany te przebiegają niejako dwufazowo. U chorych w czasie długotrwałej, bo 3-letniej, obserwacji największa zmiana następuje w początkowych miesiącach po zabiegu. Późniejsze pomiary wskazują na zwolnienie tempa przemian, jednak stałe zmniejszanie się wymiarów spowodowało w efekcie bardzo istotne różnice na koniec obserwacji. Zmniejszenie wielkości LAVI jest dowodem poprawy czynności rozkurczowej LV w tej populacji. Wydaje się, że proces zmniejszania objętości LA nie da się ująć w ramy jednego mechanizmu patofizjologicznego, ponieważ ESRD prowadzi do zmian strukturalnych i czynnościowych, znanych jako kardiomiopatia mocznicowa [14]. Patomechanizm tych nieprawidłowości jest złożony i, jak dotąd, wyjaśniony tylko fragmentarycznie. Wśród potencjalnych czynników odpowiedzialnych za powstawanie tych zmian wymienia się przewodnienie [15], nadciśnienie tętnicze [7], nagromadzenie toksyn mocznicowych [7], niedokrwistość [7, 8], nadczynność

przyczyn [14], nerkowy zespół niedożywieniowo-zapalny [14, 16], zaburzenia elektrolitowe [17], włóknienie śródmiąższowe [14], zaburzenia autonomicznego układu nerwowego [13], a także obecność pozostawionej czynnej przetoki tętniczo-żylniej [14, 18]. Zmiany zachodzące w układzie krążenia — w tym i w sercu — w mocznicy można podzielić na dwie grupy. Z jednej strony zależą one od zmienionych warunków hemodynamicznych towarzyszących mocznicy, z drugiej zaś są konsekwencją poważnych przemian metabolicznych towarzyszących tej złożonej patologii. Te dwie podstawowe ścieżki patogenetyczne przeplatają się i przenikają, a dokładne prześledzenie wszystkich możliwych powiązań jest niemożliwe.

Obserwowana „dwufazowość” zmian wielkości LAVI wskazuje jednak na pewną prawidłowość. Prawdopodobnie jej wczesne zmniejszenie bardziej zależy od zmieniających się warunków hemodynamicznych w wyniku zmniejszania przeciążenia objętościowego zależnego od towarzyszącego ESRD przewodnienia. Takie przesłanki płyną z pracy Barberato i wsp. [9] dotyczącej chorych hemodializowanych, u których nagła korzystna zmiana parametrów hemodynamicznych, a głównie — zmniejszenie obciążenia wstępnego w wyniku szybkiego i istotnego odwodnienia, spowodowała istotne zmniejszenie wymiaru LA, a także parametrów objętościowych LAV i LAVI. Przyczyn dalszej późnej redukcji wielkości LAVI należy upatrywać raczej w ustąpieniu związanej z mocznicą toksemii i jej negatywnego wpływu na przebudowę zarówno LV, jak i LA. Nie wyklucza to oczywiście faktu, że ustąpienie oddziałujących dotąd negatywnie czynników hemodynamicznych, stymulujących także zmiany strukturalne w jamach serca, ma w tej powolnej odbudowie swoje istotne znaczenie.

Przemiany LA, zmierzające do odnowienia jego budowy i funkcji po okresie niekorzystnej przebudowy, można określić mianem odwracalnego remodelingu. Wyrazem tej przebudowy jest stopniowe zmniejszanie LAVI. W pracy Rysza i wsp. [19], w której porównano wymiary LA u chorych po średnio 30-miesięcznym odstępie czasowym od zabiegu z danymi osób zdrowych, wykazano utrzymujące się istotne powiększenie LA. W swoich badaniach Sahagún-Sánchez i wsp. [20] nie wykazali natomiast zmian w wielkości LA po okresie 3-miesięcznej obserwacji po RT. Nie wiadomo jednak, czy okres obserwacji nie był zbyt krótki do zaistnienia przemian. Znaczenie może mieć też fakt, że w obu przytoczonych pracach wielkość LA u badanych chorych po-

zostawała w zasadzie w granicach normy, gdyż wynosiła odpowiednio $36,9 \pm 4,5$ mm oraz $35,9 \pm 4,4$ mm, natomiast we wspomnianych już badaniach Zapolskiego [5] u chorych po RT wyjściowy wymiar LA wynosił $41,64 \pm 4,93$ mm. Trudno zatem się spodziewać zmniejszenia wielkości jamy, której wymiary pozostają w normie. Na podstawie przytoczonych badań można wyciągnąć nie w pełni obiektywne, a nawet fałszywe wnioski, że RT nie sprzyja korzystnej odnowie i przebudowie serca, ale wręcz odwrotnie. Tym bardziej że w przywoływanych już wielokrotnie badaniach u chorych dializowanych wykazano szybką, doraźną zmianę wymiaru LA z $39,4 \pm 8,1$ mm do $37,8 \pm 8,0$ mm w czasie zabiegu hemodializy. Także obserwacje chorych po RT z zachowaną przetoką i bez niej wskazują na znaczenie warunków hemodynamicznych w odniesieniu do wielkości LA. W badaniach Cridliga i wsp. [21] dowiedziono, że pole powierzchni LA, oceniane w projekcji czterojamowej w badaniu echokardiograficznym, jest większe u chorych z czynną przetoką ($19,3 \pm 4,8$ cm²) niż u chorych bez czynnej przetoki ($16,4 \pm 3,8$ cm²). W badaniach Zapolskiego [5] stwierdzono natomiast, że po okresie niekorzystnej przebudowy LA, jak również LV — w wyniku ustąpienia lub zmniejszenia siły oddziaływania czynnika sprawczego, jakim jest ESRD — możliwy jest proces odwrrotny, zmierzający do przywrócenia prawidłowych wymiarów serca. Jak zatem widać, dane z piśmiennictwa są w wielu punktach sprzeczne i mogą świadczyć o tym, że wsteczny remodeling po RT nie doprowadza do pełnej restytucji wymiarów serca.

PARAMETRY HEMODYNAMICZNE LA U CHORYCH PODDANYCH PRZESZCZEPIENIU NEREK

Dane dotyczące czynności mechanicznej LA po RT są ograniczone i do czasu opublikowania wyników badań Zapolskiego [5] z 2013 roku ograniczają się praktycznie do pracy Rysza i wsp. [19]. Choć w pracy tej nie podano wyjściowych parametrów mierzonych bezpośrednio po RT, gdyż praca nie miała charakteru obserwacyjnego, to fakt stwierdzenia po 30 miesiącach, że parametry czynnościowe nie odbiegają od zanotowanych w grupie kontrolnej, świadczy niezbitnie o prawidłowej czynności LA po zabiegu. Natomiast w badaniach Zapolskiego [5] dokonano szczegółowej analizy poszczególnych parametrów, wskazując na interesującą prawidłowość. Otóż parametry obrazujące hemodynamiczną czynność przedsiionka, takie jak LA_{EP} , LA_{AE} oraz LA_{IE} , poprawiają się już w czasie 3-miesięcznej obserwacji, a tendencja wzrostowa

utrzymuje się do końca analizowanego okresu. Natomiast LA_{PE} ulega obniżeniu już w czasie 3-miesięcznej obserwacji i dalej stopniowo, znamienne statystycznie malejąc do końca badania. Inaczej zmienia się LA_{FS} , bo choć jest zdecydowanie większa po zakończeniu obserwacji, to swój wzrost zawdzięcza głównie stosunkowo powolnej poprawie w dłuższej perspektywie (obserwacja po roku i po 3 latach), natomiast w krótszym okresie po RT zmiany nie są jeszcze znamienne statystycznie. Takie zmiany parametrów czynnościowych LA wynikają zapewne z faktu, że takie parametry, jak LA_{EF} , LA_{AE} , LA_{PE} czy LA_{IE} , w większej mierze zależą od zmian hemodynamicznych, które zachodzą szybko i umożliwiają ich poprawę, zaś LA_{FS} jako parametr odnoszący się do kurczliwości miokardium poprawia się wolniej, co jest zapewne spowodowane przewlekłym niekorzystnym wpływem toksyn mocznicowych na budowę tkanki przedsionka i funkcję miocytów. To sprawia, że czas niezbędny do uchwytnej poprawy ich kurczliwości jest dłuższy.

Remodeling LA, będący przejawem przedsionkowej kardiomiopatii mocznicowej, jest — jak się wydaje — przykładem kardiomiopatii złożonej. Składają się na nią zarówno elementy kardiomiopatii rozstrzeniowej, jak i infiltracyjnej. Poza wspomnianymi badaniami [5] nie ma w piśmiennictwie doniesień dotyczących tego zjawiska w odniesieniu do LA. Analogii można szukać w odniesieniu do komorowej kardiomiopatii mocznicowej oraz w doniesieniach o kardiomiopatiach przedsionkowych przebadanych w innych ujęciach klinicznych; redukcja LA_{EF} występuje u chorych z idiopatyczną kardiomiopatią zastoinową, gdzie dochodzi także do poszerzenia LA związanego z objęciem procesem jego jamy, co określa się mianem pierwotnej kardiomiopatii przedsionkowej [22]. Inny mechanizm pogorszenia czynności LA jest związany z kardiomiopatią zależną od przeciążenia ciśnieniowego i objętościowego, jak również upośledzenia kurczliwości wtórnego do niedokrwienia — w tym przypadku obniżenie LA_{EF} jest pierwotnie konsekwencją wzrostu przedsionkowego obciążenia następczego [23]. Histologiczne dowody wskazujące na włóknienie ściany przedsionka są bowiem bardziej wyrażone w przypadku kardiomiopatii rozstrzeniowej w porównaniu z niewielkimi zmianami związanymi z zawałem serca, co sugeruje, że pierwotnej choroby LA w kardiomiopatii rozstrzeniowej nie należy uznawać wyłącznie za konsekwencję przeciążenia mechanicznego [24]. Obserwacje wskazujące, że wydolność wysiłkowa jest bezpośrednio zależna od wielkości LA_{EF}

a jednocześnie negatywnie koreluje z wielkością LA, uwydatniają znaczenie LA jako pompy dla wydolności czynnościowej chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową [25]. Istotne zaburzenie czynności skurczowej LA oraz zmniejszenie energii kinetycznej transferowanej do LV jest także charakterystyczne dla chorych z amyloidozą, w następstwie nacieczenia miokardium przedsionka przez amyloid [26]. Zanim jednak dojdzie do widocznego w badaniu echokardiograficznym nacieczenia ściany przedsionka, LA_{EF} pozostaje w granicach normy [26]. Zarówno w przypadku kardiomiopatii rozstrzeniowej, jak i infiltracyjnej dochodzi także do pogorszenia funkcji rezerwuarowej LA i wzrostu ciśnienia w tętnicy płucnej, co wpływa na rozwój prawokomorowej niewydolności serca [10].

Modele eksperymentalne kardiomiopatii przedsionkowej umożliwiają wgląd w następstwa mechaniczne dysfunkcji skurczowej LA, które mogą naśladować cechy charakterystyczne dla kardiomiopatii rozstrzeniowej i infiltracyjnej. Szybka stymulacja przedsionkowa (400/min) prowadzona przez tydzień u psów spowodowała globalne i regionalne pogorszenie kurczliwości LA, jednocześnie nie wpływając istotnie na czynność LV [27]. Wzrost wskaźnika E/A oraz zmniejszenie wskaźnika S/D rejestrowanego z przepływu płucnego wiązały się z jednoczesnym zmniejszeniem LA_{EF} oraz poprawą funkcji przewodzących LA. Natomiast utrzymanie szybkiej stymulacji przez dłuższy czas (6 tyg.) powodowało dalsze pogorszenie podatności LA, pogorszenie jego czynności rozkurczowej, zaburzenie czynności rezerwuarowej oraz zwiększenie udziału funkcji przewodzącej, a więc zmiany charakterystyczne dla stanów klinicznych związanych z ciśnieniowym i objętościowym przeciążeniem LA [1]. Co interesujące, niewydolność LA spowodowana szybką stymulacją miała niewielki wpływ lub nie wpływała na rzut serca oraz czynność prawej komory, pod warunkiem że czynność LV pozostawała prawidłowa, ponieważ poprawa funkcji przewodzącej LA kompensowała zmniejszenie LA_{EF} oraz pogorszenie komponenty rezerwuarowej [1, 28]. Jednak w przypadku zaburzenia czynności rozkurczowej LV zwiększona funkcja przewodząca LA nie jest w stanie skompensować upośledzonej funkcji skurczowej oraz zmniejszonej wydolności rezerwuarowej LA [28]. Te eksperymentalnie uzyskane dane mogą być zatem szczególnie ważne w przypadkach kardiomiopatii rozstrzeniowej oraz infiltracyjnej, w których nierzadko są także obecne nieprawidłowości czynności skurczowej

i rozkurczowej LV [10]. Opisane zmiany dotyczące LA mogą też w całej rozciągłości obrazować zmiany LA u chorych na ESRD i tłumaczyć zjawiska obserwowane w czasie regresji mocznicowej kardiomiopatii przedsionkowej, która niewątpliwie łączy elementy kardiomiopatii przeciążeniowej zależnej od niekorzystnych czynników hemodynamicznych z elementami kardiomiopatii infiltracyjnej związanej z toksynami mocznicowymi.

PIŚMIENNICTWO

1. Hoit B.D., Shao Y., Gabel M. Left atrial systolic and diastolic function accompanying chronic rapid pacing-induced atrial failure. *Am. J. Physiol.* 1998; 275: H183–H189.
2. Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am. Heart J.* 1991; 121: 1244–1263.
3. Moncada S., Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 2002–2012.
4. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. i wsp. Recommendations for chamber quantification. *Eur. J. Echocardiogr.* 2006; 7: 79–108.
5. Zapolski T. Wsteczny remodeling układu sercowo-naczyniowego. Znaczenie wskaźnika objętości lewego przedsionka oraz wskaźnika sztywności aorty. Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin 2013: 1–362.
6. Piotrowski G., Szymański P., Banach M. i wsp. Left atrial and left appendage systolic function in patients with post-myocardial distal blocks. *Arch. Med. Sci.* 2010; 6: 893–899.
7. Foley R.N., Parfrey P.S., Kent G.M. i wsp. Long-term evolution of cardiomyopathy in dialysis patients. *Kidney Int.* 1998; 54: 1720–1725.
8. Shutov A.M., Kondratyeva N.I., Kulikova E.S. Does E/A ratio correctly estimate diastolic dysfunction in patients with chronic renal failure? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15: 1256–1257.
9. Barberato S.H., Mantilla D.E., Misocami M.A. i wsp. Effect of preload reduction by hemodialysis on left atrial volume and echocardiographic Doppler parameters in patients with end-stage renal disease. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94: 1208–1210.
10. Pagel P.S., Kehl F., Gare M. i wsp. Mechanical function of the left atrium: new insights based on analysis of pressure-volume relations and Doppler echocardiography. *Anesthesiology* 2003; 98: 975–994.
11. Tsang T.S., Barnes M.E., Gersh B.J., Bailey K., Seward J.B. Left atrial volume as a morphophysiological expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 1284–1289.
12. Møller J.E., Hillis G.S., Oh J.K. i wsp. Left atrial volume. A powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107: 2207–2212.
13. Zapolski T., Jaroszyński A., Drelich-Zbroja A. i wsp. Aortic stiffness, left ventricle hypertrophy, and homogeneity of ventricle repolarisation in adult dialyzed patients. *ScientificWorldJournal* 2012; 2012: 947907. doi: 10.1100/2012/947907.
14. London G., Parfrey P. Cardiac disease in chronic uremia: pathogenesis. *Adv. Renal. Rep. Ther.* 1997; 4: 194–211.
15. Taddei S. Indirect evidence for vascular uptake of circulating renin in hypertensive patients. *Hypertension* 1993; 21: 852–860.
16. Matsuda Y., Toma Y., Ogawa H. i wsp. Importance of left atrial function in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1983; 67: 566–571.
17. Zapolski T. Malnutrition-inflammation complex syndrome: link between end-stage renal disease, atherosclerosis and valvular calcification. *Hypertens. Res.* 2010; 33: 541–543.
18. Fatkin D., Fenely M.P. Patterns of Doppler-measured blood flow velocity in the normal and fibrillating human left atrial appendage. *Am. Heart J.* 1996; 132: 995–1003.
19. Rysz J., Goch A., Wilk R. i wsp. Left atrial function in patients with renal transplantation. *Med. Sci. Monit.* 2002; 8: CR508–CR511.
20. Sahagún-Sánchez G., Espinola-Zavaleta N., Lafragua-Contreras M. i wsp. The effect of kidney transplant on cardiac function: an echocardiographic perspective. *Echocardiography* 2001; 18: 457–462.
21. Cridlig J., Selton-Suty C., Alla F. i wsp. Cardiac impact of the arterio-venous fistula after kidney transplantation: a case-controlled, match-paired study. *Transpl. Int.* 2008; 21: 948–954.
22. Triposkiadis F., Pitsavos C., Boudoulas H., Trikas A., Toutouzas P. Left atrial myopathy in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. Heart J.* 1994; 128: 308–315.
23. Triposkiadis F., Moyssakis I., Hadjiniakolaou L. i wsp. Left atrial systolic function is depressed in idiopathic and preserved in ischemic dilated cardiomyopathy. *Eur. J. Clin. Invest.* 1999; 29: 905–912.
24. Ohtani K., Yutani C., Nagata S. i wsp. High prevalence of atrial fibrosis in patients with dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 1162–1169.
25. Triposkiadis F., Trikas A., Pitsavos C., Papadopoulos P., Toutouzas P. Relation of exercise capacity in dilated cardiomyopathy to left atrial size and systolic function. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70: 825–827.
26. Murphy L., Falk R.H. Left atrial kinetic energy in AL amyloidosis: Can it detect early dysfunction? *Am. J. Cardiol.* 2000; 86: 244–246.
27. Hoit B.D., Shao Y., Gabel M. Global and regional atrial function after rapid atrial pacing: an echo Doppler study. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1997; 10: 805–810.
28. Hoit B.D., Gabel M. Influence of left ventricular dysfunction on the role of atrial contraction: An echocardiographic-hemodynamic study in dogs. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 1713–1719.